

超常磁性酸化鉄の T_2 短縮効果： Fast SE法とSE法の比較

谷本伸弘，佐藤良則，樋口順也，井筒 睦，
湯浅祐二，平松京一

慶應義塾大学医学部放射線診断科

はじめに

超常磁性酸化鉄 (superparamagnetic iron oxide：以下 SPIO) 粒子製剤は肝臓内系に取り込まれることで肝臓の T_2 を短縮しその信号強度を減弱させ、肝腫瘍とのコントラストを高め診断に寄与する。日本内外での動物実験、臨床治験の結果より、SPIO は T_2 強調画像で最も造影効果を発揮するとされ従来のスピネコー (SE) T_2 強調画像が汎用されている^{1),2)}。

しかし SE 法による T_2 強調画像は long TR のゆえにスキャン時間が長い欠点があった。スキャン時間の大幅な短縮をはかり従来 SE 法 T_2 強調画像に代わって最近 MR 商用機に急速に導入されつつあるのが fast SE 法である³⁾。Fast SE 法は腹部においてもルーチンで使用されつつあり、SPIO も fast SE 法での使用が中心となると予想される。

Fast SE 法は Carr-Purcell-Meiboom-Gill (CPMG) 法を基本としたパルス系列であり³⁾、 180° パルスを連続照射するので SE 法に比して同じ TE では位相の収束成分 (横磁化) がより残存する、つまり susceptibility effect が少ない方

法である⁴⁾。一方 SPIO による T_2 短縮はその強力な局所磁場攪乱効果 (susceptibility effect) によるプロトン位相の散逸促進の結果おこるので SPIO の効果も fast SE 法では減弱する可能性がある^{4),5)}。今回 fast SE 法における SPIO の T_2 短縮効果を従来の SE 法と比較検討した。

方 法

①造影剤

使用した造影剤は超常磁性酸化鉄製剤 SHU-555-A (日本シェーリング) および AMI-25 (栄研化学) である。ともに酸化鉄結晶をデキストランで被覆し粒状化したもので、粒子径はおのおの約 60nm, 100-250nm である。

②対象

(1) ファントム

各 SPIO を蒸留水で希釈し 4 種類の濃度 (0.2, 0.4, 0.6, 1.0mM : Fe 濃度) を調製し直径 2 cm, 高さ 4cm のガラス管に封入したものを作製した。

(2) 動物

Sprague-Dawley 雌 ラット 5 匹 (体重 350-450g) を使用した。

キーワード liver, iron, contrast media, fast spin echo, relaxometry

③ T₂測定

NMR spectrometer (NMS 120 Minispec, 0.47T, 日本 Bruker) を用いて各 SPIO 水溶液とラット摘出肝の T₂を CPMG 法と SE 法で測定した。CPMG 法は 90°-180°パルス間隔が 0.1 ms, echo 間隔は 0.2ms, echo sampling は 10 echo ごとに行ない結果として TE=2, 4, 6, 8 ……200ms の 100 echoes を一度に得た。SE 法は TE=2, 4, 8, 16, ……256ms の 8 echo を一回ずつ得た。各 sequence において echo amplitude = exp (-TE/T₂) に従って plot し T₂を計算した。

④ MR Imaging

使用機種は GE 社 Signa (1.5T), extremity coil を用いた。使用パルス系列は fast SE 法 (TR/実効 TE/echo factor 数=2000/30/4, 2000/102/16 : 加算回数 2 回 : 撮像時間は各々 2 分 10 秒, 34 秒) と SE 法 (TR/TE=2000/30, 102 : 加算回数 2 回 : 撮像時間 8 分 40 秒) で, FOV は 18cm, matrix は 256×256 (rectangular FOV) である。Fast SE 法は樋口により開発された multi-shot RARE (Rapid acquisition with relaxation enhancement) で, 90°-180°パルス間隔は 6ms, echo 時間と各 echo 間隔は 12ms である。各パルス系列間においては信号強度に対するハードウェア側の影響をできるだけ統一するために receiver gain を不変とした。

上記各濃度 SPIO 水溶液ファントムと対照としてコーン油, 蒸留水ファントムについて冠状断面 (7mm 厚) を各パルス系列で得て各々の信号強度を ROI を設定して測定し, 信号強度比 (S.I. fast SE/S.I.SE) を求めた。

ラットは pentobarbital (1 ml/kg) 腹腔内投与にて麻酔した後, extremity coil を用い SHU-555-A (10μmol Fe/kg) 静注前と静注後 20 分で各パルス系列の水平断 (5mm 厚) を得て肝臓の信号強度を ROI を設定して測定し, 信号雑音比 (signal-to-noise-ratio ; SNR=肝臓信号

強度/background noise の標準偏差) を求めた。これより SHU-555-A 投与前後のラット肝の SNR の減少率 (% decrease) を計算し paired t-test にて fast SE 法と SE 法の間で比較した。ラットは MR imaging 施行後屠殺し, 摘出肝の T₂をファントム同様に NMR spectrometer にて測定し, paired t-test にて CPMG 法と SE 法の間で比較した。

結 果

①各 SPIO の T₂緩和度

T₂緩和度 (T₂ relaxivity : R2) は, spectrometer で測定された T₂の逆数 1/T₂ (緩和速度) を SPIO の濃度に従ってプロットし simple linear regression にて求めた直線の傾きである (単位 mM⁻¹. sec⁻¹)。SHU-555-A の R2 は CPMG 法で 134mM⁻¹. sec⁻¹, SE 法で 168mM⁻¹. sec⁻¹であり AMI-25 の R2 は CPMG 法で 81mM⁻¹. sec⁻¹, SE 法で 101mM⁻¹. sec⁻¹であった。R2 の SE 法に対する CPMG 法における減少率は SHU-555-A, AMI-25 ともに 20% であった。

②各 SPIO の各 sequence での信号強度

SPIO-ファントムの信号強度は, fast SE 2000/30 においていずれの濃度でも SE 2000/30 より高く, SPIO 濃度が上昇するにつれて信号強度比 (S.I. fast SE/S.I.SE) は大きくなった (Fig.1)。Fast SE 2000/102 においては 0.4mM までの濃度で SE 2000/102 より高く, 0.6mM 以上の SPIO 濃度では信号強度は fast SE 法, SE 法ともにバックグラウンドノイズ程度まで低くなり信号強度はほぼ 1 となった (Fig.2)。また蒸留水, コーン油ともに fast SE 法において SE 法より高い信号強度を示した (Fig.1, 2)。

③ SPIO 投与前後のラット肝の SNR の変化
肝臓 SNR は SHU-555-A 投与によりいずれのパルス系列でも有意の低下 (p<0.001) を示し

た (Table 1, Fig.3). SHU-555-A による SNR の減少率 (% decrease) は fast SE 法にて SE 法に比較して有意に低下した (Table 1, TR/TE=2000/30 で $p < 0.05$, TR/TE=2000/102 で $p < 0.005$).

④ SPIO 投与後のラット肝の T_2 値: CPMG 法と SE 法の比較

SHU-555-A 投与後の肝臓 T_2 は CPMG 法で 33.0 ± 2.5 ms, SE 法で 11.4 ± 0.9 ms であり, CPMG 法で有意に ($p < 0.001$) 大きい値を示した.

考 察

SPIO がスピネコー T_2 強調画像において肝腫瘍性病変の診断に効果的であることは確立されている^{1),2)}. しかし従来のスピネコー T_2 強調画像のスキャン時間の長さがスループット上大きな問題であった. たとえば今回採用した TR=2000ms, 加算回数 2 回では 8 分 40 秒となる. これに対しスピネコー法の画像コントラストを保ちつつスキャン時間の短縮を狙った方法が RARE であり³⁾, 現在は fast SE 法と通称されて

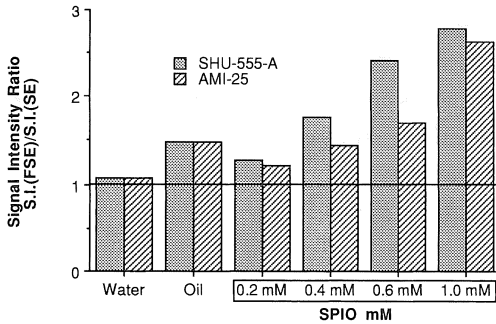


Fig.1. Signal intensity ratio (S.I. FSE/S.I. SE) of phantoms at TR/TE=2000/30.

Signal intensity of each phantom is higher on fast SE than on conventional SE at TR/TE=2000/30.

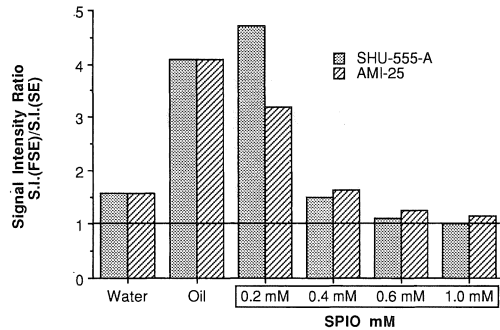


Fig.2. Signal intensity ratio (S.I. FSE/S.I. SE) of phantoms at TR/TE=2000/102

Signal intensity of phantoms doped with a low SPIO concentration is higher on fast SE than on conventional SE at TR/TE=2000/102.

Table 1. Liver Signal-to-Noise Ratio pre/post SPIO (SHU-555-A) Administration and Relative SNR Decrease (%Decrease)

	Liver SNR		%Decrease
	pre	post	
SE 2000/30	118.5±12.7	40.9±5.7	65.1±6.9
FSE 2000/30	103.2±16.5	44.9±10.0	56.7±5.4*
SE 2000/102	14.9±2.0	3.8±0.6	74.2±6.8
FSE 2000/102	17.8±2.6	7.0±1.0	60.0±6.4**

Relative SNR decrease (%Decrease) caused by SPIO was significantly less on FSE than on conventional SE (* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.005$).

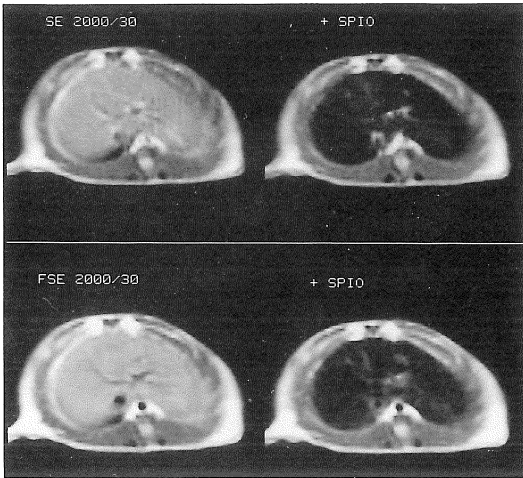


Fig.3. MR imaging for the liver before/after SPIO (SHU-555-A) administration at TR/TE. 2000/30

Liver signal decrease caused by SPIO is slightly weaker on FSE than on conventional SE.

いる。我々の施設での fast SE 法は echo factor 数 16, 最小 TE=12ms で echo train length=200ms となり zero phase encoding (low spatial frequency) を 8-9 番目の echo に割り振ることで画像コントラストを実効 TE=102ms として T_2 強調画像を得ており、スキャン時間は SE 法のほぼ 1/16 の 34 秒を達成し、現在頭部のみならず腹部でもルーチン使用されている。

従来報告では信号強度の面から見た SPIO の T_2 短縮効果が *in vitro* では CPMG 法において SE 法より減弱すること⁴⁾, *in vivo* では fast SE 法において SE 法に比して減弱すること⁵⁾が示されている。しかし前者では用いられたパルス系列は fast SE 法ではなく、後者では TR, TE, 加算回数, receiver gain などが fast SE 法と SE 法の間で異なり, パルス系列自体の相違以外の要素が多く関与している。今回の検討では spectrometer での T_2 測定にあたり SE 法での TE は (最終の 256ms を除き) すべて CPMG 法での TE に含まれているので, T_2 decay における 180°パルスの回数の影響をより正確にパルス

系列間で対比できると考えられる。また実際のラット肝臓イメージングは TR, 実効 TE, 加算回数を fast SE 法と SE 法の間で統一し, さらに Signa システムにおける prescan を省略して receiver gain 不変の条件下で施行したので, fast SE 法と SE 法のパルス系列上の相違が従来の報告より強く反映されると考えられる。しかし fast SE 法では厳密には画像コントラストを構成するのは全てのエコーであり, 実効 TE とは単に最も画像コントラストに寄与するエコーの存在するタイミングであるので, 正確には同一の TE での比較ではないことは留意すべきである。

SPIO の T_2 短縮効果は CPMG あるいは fast SE 法において SE 法に比して減弱することが認められたが, T_2 短縮効果の減弱は spectrometer による R2 測定で 20%, 肝臓 SNR 減少率 (% decrease) でも統計的有意差はあるものの TR/TE=2000/30 で 13%, TR/TE=2000/102 で 19%にとどまった。摘出肝の T_2 は CPMG 法で平均 33.0ms, SE 法で平均 11.4ms と, SHU-555-A 水溶液ファントムの例えば 0.2mM の濃度での T_2 が各々 32ms, 27ms であるのに対しパルス系列間での差が強調されている。その理由のひとつとして, SPIO の T_2 短縮効果はその空間的分布様式の影響が大きく⁶⁾, 実際の肝では SPIO は Kupffer 細胞に取り込まれ肝組織内での分布はファントム水溶液に比較してはるかに疎であるため, より 180°パルスの回数 (つまり TE) の影響を受けやすいものと推定される⁷⁾。

SPIO の T_2 短縮効果は fast SE 法において SE 法に比して減弱することが認められた。しかし実際の肝腫瘍性病変の診断とくに腫瘤を検出することにおいて SPIO によって与えられる効果が SE 法より fast SE 法で劣るのかどうかについては今後の検討が必要である。

文 献

- 1) Stark DD, Weissleder R, Elizondo G, et al.: Superparamagnetic iron oxide : Clinical applica-

- tion as a contrast agent for MR imaging of the liver. *Radiology*, 168 : 297-301, 1988.
- 2) 吉川宏起, 佐々木康人, 小川暢也ほか: MR Imaging 用造影剤 AMI-25 (superparamagnetic iron oxide) の肝腫瘍性疾患における有効性, 安全性および臨床的有用性の検討—多施設による第III相比較臨床試験. *日医放会誌*, 54 : 137-153, 1994.
 - 3) Hennig J, Nauerth A, Friedburg H: RARE imaging: A fast imaging method for clinical MR. *Magn Reson Med*, 3 : 823-833, 1986.
 - 4) Majumdar S, Zoghbi SS, Gore JC: The influence of pulse sequence on the relaxation effects of superparamagnetic iron oxide contrast agents. *Magn Reson Med*, 10 : 289-301, 1989.
 - 5) Schwartz LH, Seltzer SE, Adams DF, et al.: Effects of superparamagnetic iron oxide (AMI-25) on liver and spleen imaging using spin-echo and fast spin-echo magnetic resonance pulse sequences. *Invest Radiol*, 29 : s21-s23, 1994.
 - 6) Tanimoto A, Pouliquen D, Kreft BP, et al.: Effects of spatial distribution on proton relaxation enhancement by particulate iron oxide. *JMRI*, 4 : 653-657, 1994.
 - 7) Muller RN, Gillis P, Moyny F, et al.: Transverse relaxivity of particulate MRI contrast media: from theories to experiments. *Magn Reson Med*, 22 : 178-182, 1991.

Proton T_2 Relaxation Effect of Superparamagnetic Iron Oxide : Comparison between Fast Spin Echo and Conventional Spin Echo Sequence

Akihiro TANIMOTO, Yoshinori SATOH, Nobuya HIGUCHI,
Mutsumu IZUTSU, Yuji YUASA, Kyoichi HIRAMATSU

*Department of Diagnostic Radiology, Keio University School of Medicine
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku Tokyo 160*

Superparamagnetic iron oxide (SPIO) particles have been known to show a great T_2 relaxation effect in the liver, which contributes to significant liver signal decrease and detection of hepatic neoplasms. Recently, fast spin echo (FSE) sequence with less scanning time than conventional spin echo (SE) sequence has been rapidly introduced in clinical MR imaging. To investigate whether SPIO would show decreased T_2 relaxation effect on FSE, we obtained T_2 relaxivity (R_2) of SPIO *in vitro* and liver signal decrease caused by SPIO *in vivo*.

SPIO showed 20% less R_2 on Carr-Purcell-Meiboom-Gill (CPMG) sequence than on SE. Relative liver signal-to-noise ratio (SNR) decrease caused by SPIO was significantly smaller ($p < 0.05$ at $TR/TE = 2000/30$, $p < 0.005$ at $TR/TE = 2000/102$) on FSE than on conventional SE. Our results indicate that SPIO shows less T_2 relaxation effect on FSE than on SE. However, further studies will be required to assess the diagnostic capability of SPIO on FSE, in the detection of hepatic neoplasms.